

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All			Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	Print/Save Selected	Send Results	Display Selected Free

1. ☐ 1/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

009572613 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1993-266159/199334

XRAM Acc No: C93-118600

New amphoteric tricyclic cpds. - are antihistaminic and antiallergic agents useful for treatment of bronchial asthma and allergic diseases e.g. rhinitis, dermatitis

Patent Assignee: HOKURIKU PHARM CO LTD (HOKR ); HOKURIKU SEIYAKU KK (HOKR )

Inventor: ITO Y; IWASAKI N; KADO N; KATO H; NISHINO H; TAKESHITA M; YASUDA S

Number of Countries: 018 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 556813	A1	19930825	EP 93102518	A	19930218	199334 B
AU 9333097	A	19930826	AU 9333097	A	19930217	199341
CA 2089207	A	19930821	CA 2089207	A	19930210	199345
US 5334594	A	19940802	US 9315812	A	19930210	199430
JP 6192263	A	19940712	JP 9323400	A	19930120	199432
AU 655869	B	19950112	AU 9333097	A	19930217	199509
TW 236618	A	19941221	TW 92109595	A	19921201	199510
CA 2089207	C	19970429	CA 2089207	A	19930210	199730
EP 556813	B1	19971126	EP 93102518	A	19930218	199801
DE 69315363	E	19980108	DE 615363	A	19930218	199807
			EP 93102518	A	19930218	
ES 2111086	T3	19980301	EP 93102518	A	19930218	199815
JP 2974529	B2	19991110	JP 9323400	A	19930120	199953
KR 140504	B1	19980601	KR 932377	A	19930220	200015

Priority Applications (No Type Date): JP 92321467 A 19921106; JP 9269404 A 19920220; JP 92137602 A 19920501; JP 92137605 A 19920501; JP 92273506 A 19920918

Cited Patents: WO 8803138; WO 8910369

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
EP 556813	A1	E	38	C07D-491/044	
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB IT LI NL SE					
US 5334594	A		17	C07D-491/052	
JP 6192263	A		21	C07D-491/052	
AU 655869	B			C07D-491/044	Previous Publ. patent AU 9333097
EP 556813	B1	E	33	C07D-491/044	
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB IT LI NL SE					
DE 69315363	E			C07D-491/044	Based on patent EP 556813
ES 2111086	T3			C07D-491/044	Based on patent EP 556813
JP 2974529	B2		21	C07D-491/044	Previous Publ. patent JP 6192263
KR 140504	B1			C07D-491/052	
AU 9333097	A			C07D-491/044	
CA 2089207	A			C07D-491/044	
TW 236618	A			C07D-491/044	
CA 2089207	C			C07D-491/044	

Abstract (Basic): EP 556813 A

New amphoteric tricyclic cpds. of formula (I) and their salts are new: R1 = H or halo; X = O, CH2O or OCH2; Y = 2-5C alkylene opt. substd. by lower alkyl.

USE/ADVANTAGE - (I) are antihistaminic and antiallergic agents

useful for the treatment of bronchial asthma and allergic diseases (claimed) (eg., allergic rhinitis, dermatosis, urticaria and conjunctivitis). Apparently because of their amphoteric nature, (I) are virtually free of side effects associated with known antihistaminic agents (eg., central nervous system inhibition, antiacetylcholinergic activity and cardiovascular activity). (I) have good water solubility and exert prolonged activity. Admin. is oral (at a dose of 1-500mg/day) or parenteral.

Dwg. 0/0

Title Terms: NEW; AMPHOTERIC; TRI; CYCLIC; COMPOUND; ANTIHISTAMINE;  
ANTIALLERGIC; AGENT; USEFUL; TREAT; BRONCHIAL; ASTHMA; ALLERGIC; DISEASE;  
RHINITIS; DERMATITIS

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-491/044; C07D-491/052

International Patent Class (Additional): A61K-031/00; A61K-031/435;

A61K-031/445; A61K-031/55; C07D-221-00; C07D-313-00; C07D-491/044;

C07D-311-00; C07D-491/052

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.

☒ Select All

☒ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Free

© 2005 Dialog, a Thomson business

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-192263

(43)公開日 平成6年(1994)7月12日

(51)Int.Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 491/052		7019-4C		
491/044		7019-4C		
// A 6 1 K 31/445	ABF	7431-4C		
	ABM			
	ACD			

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-23400	(71)出願人	000242622 北陸製薬株式会社 福井県勝山市猪野口37号1番地1
(22)出願日	平成5年(1993)1月20日	(72)発明者	伊藤 安夫 福井県勝山市元町3丁目11-14
(31)優先権主張番号	特願平4-69404	(72)発明者	加藤 日出男 福井県福井市乾徳3丁目5-8
(32)優先日	平4(1992)2月20日	(72)発明者	安田 信吾 福井県勝山市旭町2丁目6-5
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(72)発明者	加戸 典幸 福井県福井市二の宮2丁目29-5
(31)優先権主張番号	特願平4-137602	(72)発明者	岩崎 信彦 福井県勝山市猪野毛屋12-6-2
(32)優先日	平4(1992)5月1日		
(33)優先権主張国	日本 (J P)		
(31)優先権主張番号	特願平4-137605		
(32)優先日	平4(1992)5月1日		
(33)優先権主張国	日本 (J P)		

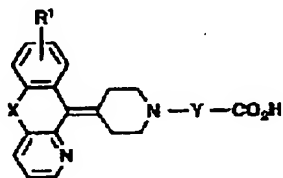
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 両性型三環系化合物

(57)【要約】

【構成】次の一般式

【化1】



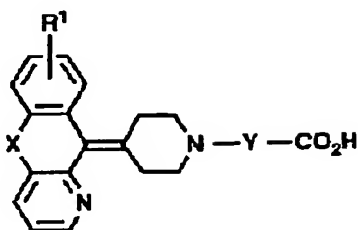
(式中、 $R^1$  は水素原子又はハロゲン原子を、 $X$ は-O-、 $-CH_2O-$ 又は $-OCH_2-$ 基を、 $Y$ は低級アルキル基で置換されていても良い $C_2 \sim C_5$  アルキレン基を表す。)で示される両性型三環系化合物及びその薬理学的に許容しうる塩。

【効果】これら化合物は、優れた抗ヒスタミン作用及び抗アレルギー作用を有し、アレルギー性疾患や気管支喘息等の治療剤として有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 次の一般式

## 【化1】



(式中、R¹ は水素原子又はハロゲン原子を、Xは-O-、-CH₂O-又は-OCH₂-基を、Yは低級アルキル基で置換されていても良いC₂～C₅アルキレン基を表す。)で示される両性型三環系化合物及びその薬理学的に許容しうる塩。

## 【発明の詳細な説明】

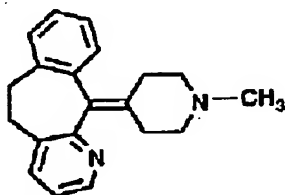
## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗ヒスタミン作用及び抗アレルギー作用を有し、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、皮膚疾患、蕁麻疹等の治療剤として有用である新規な両性型三環系化合物及びその薬理学的に許容しうる塩に関するものである。

## 【0002】

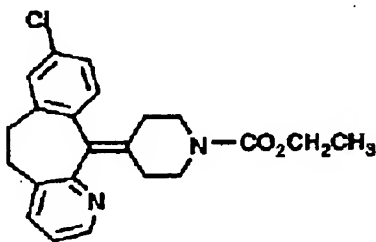
【従来の技術】三環系骨格を有する抗ヒスタミン剤又は抗アレルギー剤は、これまでにいくつか知られており、例えば、ピリジン環を有する三環系化合物としては、次式

## 【化2】



で示されるアザタジン〔ザ・メルク・インデックス(The Merck Index), 11版, 917〕及び次式

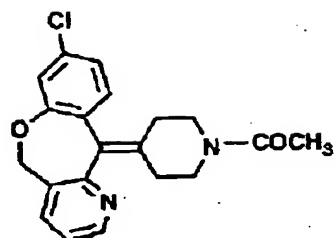
## 【化3】



で示されるロラタジン〔ザ・メルク・インデックス(The Merck Index), 11版, 5455〕等が挙げられ、それぞれ臨床に用いられている。

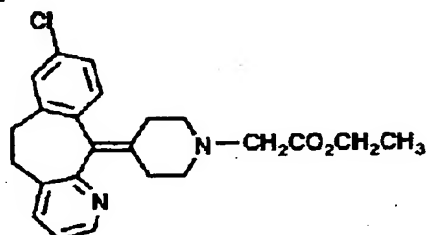
【0003】さらに、WO89/10369号には、例えば次式

## 【化4】



10 で示される化合物が、また、WO88/3138号には、例えば次式

## 【化5】



で示される化合物がいずれも、アレルギー性疾患治療剤として有用である、と開示されている。

【0004】しかしながら、これら化合物はいずれも塩基性化合物であり、本発明化合物のような、塩基性アミノ基及び酸性のカルボキシル基を分子内に同時に有する両性型三環系化合物は、これまでに全く合成されておらず、その特徴ある薬理作用についても触れられていない。

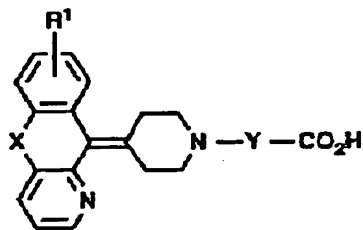
## 【0005】

30 【発明が解決しようとする課題】これまでに数多くの抗ヒスタミン剤が開発され、アレルギー性の皮膚疾患や鼻炎等の治療に用いられているが、好ましくない薬理作用(中枢抑制作用、抗アセチルコリン作用、循環器系作用など)の為に、眠気、鎮静、口渇、散瞳、動悸、不整脈等の副作用を引き起こすなど、安全性の面において必ずしも満足すべきものではなく、問題点を残しているのが現状である。これらの事情から臨床において、これら問題点が改善された新しい抗ヒスタミン剤及び抗アレルギー剤の開発が望まれている。

## 40 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、これら副作用がその塩基性で高い脂溶性を有する構造に起因するものと考え、分子全体として中性を示し、脂溶性を低減できる両性型構造に着目し、分子設計を進めてきた。その結果、本発明に係る新規な両性型三環系化合物は、驚くべきことに、従来の抗ヒスタミン剤に見られた中枢抑制作用、抗アセチルコリン作用等の副作用の原因となる薬理作用をほとんど示さず、抗ヒスタミン選択性に優れた安全性の高い化合物であることを見出し、本発明を完成させた。尚、本発明化合物は優れた水溶性を有し、

かつ、本発明化合物の薬理作用は持続性を有することから、本発明化合物はアレルギー性疾患や気管支喘息の治療剤等として大いに期待できる化合物である。



(式中、 $R^1$  は水素原子又はハロゲン原子を、 $X$ は $-O-$ 、 $-CH_2O-$ 又は $-OCH_2-$ 基を、 $Y$ は低級アルキル基で置換されていてもよい $C_2 \sim C_5$  アルキレン基を表す。)で示される新規な両性型三環系化合物及びその薬理的に許容しうる塩に関するものである。

【0008】本発明の前記一般式(I)中、 $R^1$ で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等を挙げることができ、 $Y$ で示されるアルキレン基に置換していてもよい低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、 $sec$ -ブチル基、 $tert$ -ブチル基等を挙げることができる。

【0009】本発明の前記一般式(I)で示される化合物は、所望に応じて薬理的に許容しうる塩に変換することも、又、生成した塩から塩基又は酸を遊離させることもできる。本発明の前記一般式(I)で示される化合物の薬理的に許容しうる塩としては、酸付加塩もしくはアルカリ付加塩が挙げられ、酸付加塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、磷酸等の鉱酸塩、あるいは、酢酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、 $p$ -トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸等の有機酸塩等が、又、アルカリ付加塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム等の無機アルカリ塩、あるいは、エチレンジアミン、エタノールアミン、 $N, N$ -ジアルキルエタノールアミン、トリエタノールアミン等の有機塩基の塩等が挙げられる。

【0010】本発明の前記一般式(I)で示される化合物は、不斉に基づく光学異性体並びに場合によっては、ジアステレオマーが存在し得るが、本発明にはこれら異性体及びその混合物も包含される。

【0011】本発明の両性型三環系化合物の好ましい態様としては、下記の化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

(1) 3-[4-(5, 11-ジヒドロベンズ[b]オキセピノ[4, 3-b]ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ]プロピオン酸

(2) 4-[4-(5, 11-ジヒドロベンズ[b]オキセピノ[4, 3-b]ピリジン-11-イリデン)ピ

【0007】即ち、本発明は次の一般式(I)【化6】

(I)

ペリジノ] 酪酸

(3) 5-[4-(5, 11-ジヒドロベンズ[b]オキセピノ[4, 3-b]ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] 吉草酸

(4) 6-[4-(5, 11-ジヒドロベンズ[b]オキセピノ[4, 3-b]ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] ヘキサン酸

(5) 3-[4-(7-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ[b]オキセピノ[4, 3-b]ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸

(6) 4-[4-(7-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ[b]オキセピノ[4, 3-b]ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] 酪酸

(7) 5-[4-(7-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ[b]オキセピノ[4, 3-b]ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] 吉草酸

(8) 6-[4-(7-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ[b]オキセピノ[4, 3-b]ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] ヘキサン酸

(9) 3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ[b]オキセピノ[4, 3-b]ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸

(10) 4-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ[b]オキセピノ[4, 3-b]ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] 酪酸

(11) 5-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ[b]オキセピノ[4, 3-b]ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] 吉草酸

(12) 6-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ[b]オキセピノ[4, 3-b]ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] ヘキサン酸

(13) 3-[4-(9-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ[b]オキセピノ[4, 3-b]ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸

(14) 4-[4-(9-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ[b]オキセピノ[4, 3-b]ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] 酪酸

(15) 5-[4-(9-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ[b]オキセピノ[4, 3-b]ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] 吉草酸

5

(16) 6-[4-(9-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] ヘキサン酸

(17) 3-[4-(7-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸

(18) 4-[4-(7-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 酪酸

(19) 5-[4-(7-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 吉草酸

(20) 6-[4-(7-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] ヘキサン酸

(21) 3-[4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸

(22) 4-[4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 酪酸

(23) 5-[4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 吉草酸

(24) 6-[4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] ヘキサン酸

(25) 3-[4-(9-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸

(26) 4-[4-(9-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 酪酸

(27) 5-[4-(9-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 吉草酸

(28) 6-[4-(9-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] ヘキサン酸

(29) 3-[4-(8-ブロモ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸

(30) 4-[4-(8-ブロモ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 酪酸

(31) 5-[4-(8-ブロモ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 吉草酸

(32) 6-[4-(8-ブロモ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11

6

-イリデン) ピペリジノ] ヘキサン酸

(33) 3-[4-(10H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸

(34) 4-[4-(10H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] 酪酸

(35) 5-[4-(10H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] 吉草酸

(36) 6-[4-(10H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] ヘキサン酸

(37) 3-[4-(10H-7-フルオロベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸

(38) 4-[4-(10H-7-フルオロベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] 酪酸

(39) 5-[4-(10H-7-フルオロベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] 吉草酸

(40) 6-[4-(10H-7-フルオロベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] ヘキサン酸

(41) 3-[4-(10H-8-フルオロベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸

(42) 4-[4-(10H-8-フルオロベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] 酪酸

(43) 5-[4-(10H-8-フルオロベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] 吉草酸

(44) 6-[4-(10H-8-フルオロベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] ヘキサン酸

(45) 3-[4-(10H-7-クロロベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸

(46) 4-[4-(10H-7-クロロベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] 酪酸

(47) 5-[4-(10H-7-クロロベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] 吉草酸

(48) 6-[4-(10H-7-クロロベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] ヘキサン酸

(49) 3-[4-(10H-8-クロロベンゾ [b]

7

ピラノ〔3, 2-b〕ピリジン-10-イリデン〕ピペリジノ〕プロピオン酸

(50) 4-〔4-(10H-8-クロロベンゾ〔b〕ピラノ〔3, 2-b〕ピリジン-10-イリデン〕ピペリジノ〕酪酸

(51) 5-〔4-(10H-8-クロロベンゾ〔b〕ピラノ〔3, 2-b〕ピリジン-10-イリデン〕ピペリジノ〕吉草酸

(52) 6-〔4-(10H-8-クロロベンゾ〔b〕ピラノ〔3, 2-b〕ピリジン-10-イリデン〕ピペリジノ〕ヘキサン酸

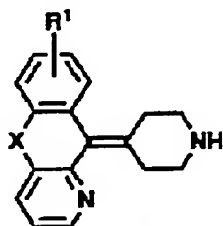
(53) 3-〔4-(5, 11-ジヒドロベンズ〔b〕オキセピノ〔4, 3-b〕ピリジン-11-イリデン〕ピペリジノ〕-2-メチルプロピオン酸

(54) 4-〔4-(5, 11-ジヒドロベンズ〔b〕オキセピノ〔4, 3-b〕ピリジン-11-イリデン〕ピペリジノ〕-3-メチル酪酸

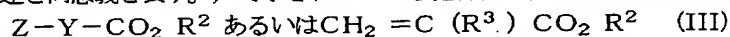
(55) 3-〔4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ〔b〕オキセピノ〔4, 3-b〕ピリジン-11-イリデン〕ピペリジノ〕-2-メチルプロピオン酸 20

(56) 4-〔4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ〔b〕オキセピノ〔4, 3-b〕ピリジン-11-イリデン〕ピペリジノ〕-3-メチル酪酸

(57) 3-〔4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ〔b〕オキセピノ〔4, 3-b〕ピリジン-11-イリデン〕ピペリジノ〕-2-メチルプロピオン酸



(式中、R¹ 及びXは前述と同意義を表す。)で示され



(式中、Yは前述と同意義を表し、R² は低級アルキル基を、R³ は水素原子又は低級アルキル基を、Zはハロゲン原子を表す。)で示される化合物とを、無溶媒あるいは有機溶媒中、脱ハロゲン化水素剤としての塩基の存在下あるいは非存在下で反応させてN-アルキル化した後、加水分解することにより製造することができる。

【0014】本製造方法においてN-アルキル化に使用される有機溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、使用される塩基としては、たとえば、金属ナトリウ

8

(58) 4-〔4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ〔b〕オキセピノ〔4, 3-b〕ピリジン-11-イリデン〕ピペリジノ〕-3-メチル酪酸

(59) 3-〔4-(10H-ベンゾ〔b〕ピラノ〔3, 2-b〕ピリジン-10-イリデン〕ピペリジノ〕-2-メチルプロピオン酸

(60) 4-〔4-(10H-ベンゾ〔b〕ピラノ〔3, 2-b〕ピリジン-10-イリデン〕ピペリジノ〕-3-メチル酪酸

(61) 3-〔4-(10H-7-フルオロベンゾ〔b〕ピラノ〔3, 2-b〕ピリジン-10-イリデン〕ピペリジノ〕-2-メチルプロピオン酸

(62) 4-〔4-(10H-7-フルオロベンゾ〔b〕ピラノ〔3, 2-b〕ピリジン-10-イリデン〕ピペリジノ〕-3-メチル酪酸

(63) 3-〔4-(10H-7-クロロベンゾ〔b〕ピラノ〔3, 2-b〕ピリジン-10-イリデン〕ピペリジノ〕-2-メチルプロピオン酸

(64) 3-〔4-(10H-7-クロロベンゾ〔b〕ピラノ〔3, 2-b〕ピリジン-10-イリデン〕ピペリジノ〕-3-メチル酪酸

【0012】本発明の前記一般式(I)で示される新規な両性型三環系化合物は、以下の方法により製造することができる。

【0013】即ち、次の一般式(II)

【化7】

(II)

る化合物と、つぎの一般式(III)



ム、水素化ナトリウム、ナトリウムアルコキシド、ナトリウムアミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられ、又、反応は氷冷下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

【0015】又、加水分解反応は酸又はアルカリを用いて行われ、酸性加水分解には塩酸、臭化水素酸、硫酸等の酸を、アルカリ性加水分解には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリを用い、これら酸又はアルカリは水溶液、もしくはメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノール、酢酸等の溶液、あるいは含水有機溶媒による溶液として反応に用いることができ、反応は氷冷下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

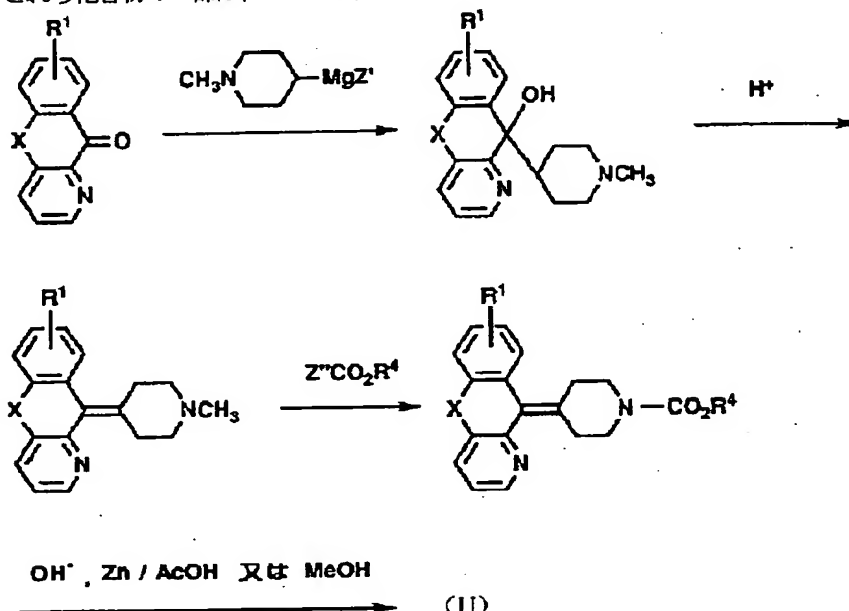
【0016】尚、本製造方法において出発原料となった前記一般式(II)で示される化合物は、以下の図(化8)の様にして製造でき、その詳細は参考例に記載した。

【0017】尚、これら化合物の一部は、WO89/1

0369号に開示されている公知の化合物である。

【0018】

【化8】



(式中、R<sup>1</sup> 及びXは前述と同意義を表し、R<sup>4</sup> はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を、Z' 及びZ'' はハロゲン原子を表す。)

【0019】この様にして製造される前記一般式(I)で示される新規な両性型三環系化合物及びその薬理学的に許容しうる塩を有効成分として含有する医薬は、通常、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、シロップ剤等の経口投与剤、あるいは注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、点耳剤又は外皮用剤等として投与される。これらの製剤は、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造できる。すなわち経口剤及び坐剤にあつては、賦形剤(乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等)、崩壊剤(カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク等)、コーティング剤(ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等)、基剤(ポリエチレングリコール、ハードファット等)等の製剤用成分が、注射剤あるいは点眼、点耳剤にあつては水性あるいは用時溶解型剤型を構成しうる溶解剤ないし溶解補助剤(注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等)、pH調節剤(無機又は有機の酸あるいは塩基)、等張化剤(食塩、ブドウ糖、グリセリン等)、安定化剤等の製剤成分が、又、眼軟膏剤、外皮用剤にあつては、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤として適切な製剤成分(白色ワセリ

ン、マクロゴール、グリセリン、綿布、ゼラチン、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、カオリン、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリブテン、精製水等)が使用される。

【0020】本剤の治療患者への投与量は、患者の症状にもよるが、経口投与で通常成人の場合、1日1~500mg程度である。

【0021】

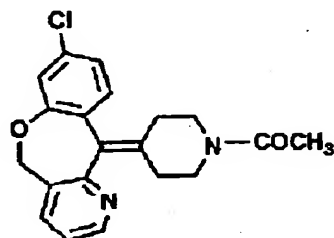
【作用】以下、本発明化合物が有する優れた作用の一例として、抗ヒスタミン作用、抗アレルギー作用、気道収縮抑制作用、中枢移行性及びアセチルコリン受容体結合作用の試験結果を具体的に示す。対照化合物としては、以下の化合物を用いた。

対照化合物A：アザタジン

対照化合物B：ロラタジン

対照化合物C：次式で示される化合物(WO89/10369号)

【化9】

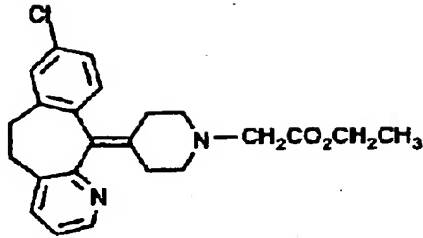


対照化合物D：次式で示される化合物(WO88/31



38号)

【化10】



【0022】試験例1

表1 抗ヒスタミン作用

被験化合物	生存率(%)	被験化合物	生存率(%)
実施例 1-(2)	80	実施例 14-(2)	100
実施例 2-(2)	100	実施例 18-(2)	80
実施例 4-(2)	100	実施例 20-(2)	100
実施例 5-(2)	100	実施例 21-(2)	100
実施例 6-(2)	100	実施例 23-(2)	100
実施例 8-(2)	100	対照化合物A	60
実施例 9-(2)	100	対照化合物B	60
実施例 10-(2)	100	対照化合物C	20
実施例 11-(2)	100	対照化合物D	40
実施例 12-(2)	100		

本発明化合物は対照化合物に比べ、優れた抗ヒスタミン作用を示した。

【0024】試験例2

抗アレルギー作用

牧野らの方法(Japan J. Pharmacology, 52, 87 (1990))に従い行った。Wistar系雄性ラット(6週令)の背部皮下に抗 dinitrophenylated ascaris extract (DNP-As) ラット血清を 0.1ml 注射し、その48時間後に抗原(DNP-As) 1mgを含む1% Evans blue生理食塩水を尾静脈内に投与し、30分後に放血致死させ、青斑部の色素を1N KOHで抽出し、620nmにおける吸光度で定量した。あらかじめ上記受動感作ラットを16~18時間絶食して被験薬物 1mg/kg を経口投与し、その1時間後に抗原を投与し、対照群の色素量と比較してその抑制率(%)を求めた。結果を表2に示す。

【0025】試験例3

気道収縮抑制作用

牧野らの方法(J. Pharm. Pharmacol, 42, 236 (1990))に従い行った。体重350-450gのHartley系雄性モルモットをurethane(1.5g/kg, i.p.)で麻酔後、ヒスタミン投与用に頸静脈にカニューレを挿入した。気管にカニューレを挿入し、人工呼吸を行った(60 strokes/min; 4ml/stroke)。ヒスタミン(20μg/kg, i.v.)投与により気道収縮

抗ヒスタミン作用

Niemegeers, C. J. E. らの方法(Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 234, 164(1978))に従い行った。24時間絶食したWistar系雄性ラット(6週令)に被験化合物 1mg/kg を経口投与し、1時間後にCompound 48/80 (p-メトキシ-N-メチルフェネチルアミンのホルムアルデヒド縮合生成物) 1mg/kg を静脈内投与した。2時間観察し、その生存率を求めた。結果を表1に示す。

【0023】

10 【表1】

を惹起させ、側路からの air overflow 量を transducer(7020, Ugo Basile)を介してレコーダーに記録した。被験化合物はヒスタミン投与の2時間前に経口投与した。対照群の気道収縮反応と比較してその抑制率(%)を求め、用量-抑制率曲線より50%抑制用量(ED<sub>50</sub>)を算出した。結果を表2に示す。

【0026】試験例4

中枢移行性

Ahn, H. らの方法(Eur. J. Pharmacol, 127, 153 (1986))に従い行った。体重350-450gのHartley系雄性モルモットに被験化合物を経口投与し、2時間後に放血致死させた。直ちに脳を取り出し、氷冷下で大脳皮質を分離した。大脳皮質を50倍容の50mM Na, K-Phosphate buffer (pH 7.4) 中でホモジュナイズし、膜画分を調製した。以下常法に従い、レセプターバインディングアッセイを行った。リガンドとして、[<sup>3</sup>H]-メピラミンを用いた。また非特異的結合は1μM-プロメタジンにより求めた。対照群の特異的結合と比較してその阻害率(%)を求め、用量-阻害率曲線より50%阻害用量(ID<sub>50</sub>)を算出した。結果を表2に示す。

【0027】

【表2】

表2 抗アレルギー作用、気道収縮抑制作用及び中枢移行性

被験化合物	A 抗アレルギー作用 抑制率(%)	B 気道収縮抑制作用 ED <sub>50</sub> (mg/kg)	C 中枢移行性 ID <sub>50</sub> (mg/kg)	選択比 C/B
実施例 1-(2)	80	0.082	36	439
実施例 2-(2)	78	0.046	32	696
実施例 5-(2)	79	0.023	59	2304
対照化合物A	77	0.001	0.028	28
対照化合物B	38	0.13	10	77
対照化合物C	-11	No effect (1mg/kg)		
対照化合物D	41	0.29	11	38

【0028】本発明化合物は優れた抗アレルギー作用及び気道収縮抑制作用を示した。また、中枢移行性も低く、表2の選択比の数値から明らかなように、対照化合物に比べより安全性の高い化合物であることが分かった。

#### 【0029】試験例5

##### アセチルコリン受容体結合作用

山村らの方法(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 71, 1725 (1974))に従い行った。リガンドとして<sup>3</sup>H-QNB(Quinuclidinyl benzilate)、レセプター標品としてラット大脳皮質の膜画分を用いた。非特異的結合は1  $\mu$ M Atropineにより求めた。<sup>3</sup>H-QNBの特異的結合に対する被験化合物の阻害率を求め、濃度(M)-阻害率(%) 曲線よりID<sub>50</sub> (50%阻害濃度) 値を算出した。Cheng 及びPrusoffの式によりKi値を算出し、その-log値(pKi) として表わした。結果を表3に示す。

#### 【0030】

##### 【表3】

表3 アセチルコリン受容体結合作用

被験化合物	pKi
実施例 2-(2)	5 以下
実施例 5-(2)	5 以下
対照化合物A	8.47
対照化合物B	6.04
対照化合物C	5.72
対照化合物D	5.84

本発明化合物はほとんどアセチルコリン受容体結合作用を示さず、抗アセチルコリン作用に基づく副作用の少ない安全性の高い化合物であることが明らかとなった。

【0031】以上の様に、本発明化合物は優れた抗ヒスタミン作用、抗アレルギー作用及び気道収縮抑制作用を有し、しかも副作用の原因となる中枢移行性及び抗アセチルコリン作用をほとんど示さないことより、安全性の高いアレルギー性疾患及び気管支喘息の治療剤等として大いに期待できる化合物である。

#### 【0032】

【実施例】以下、本発明を参考例及び実施例によって説明するが、本発明はこれらの例の特定の細部に限定されるものではない。

#### 【0033】参考例1

2-シアノ-3-(3-フルオロフェノキシメチル)ピリジン

金属ナトリウム13.8g及び無水エタノール240mlから調製したナトリウムエトキシドの溶液を氷冷攪拌している中に、3-フルオロフェノール56.9mlを加えた。室温で0.5時間攪拌した後、氷冷攪拌下、3-ブロモメチル-2-シアノピリジン103gを加えた。2時間加熱還流した後、溶媒を留去した。残渣にエーテルを加え、不溶物を濾去し、濾液を10%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。エーテル層は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をn-ヘキサンとエーテルの混合液で結晶化し、淡褐色結晶58.0gを得た。イソプロピルエーテルから再結晶して、融点52~53℃の淡黄色針状晶を得た。

元素分析値 C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O

理論値 C, 68.42; H, 3.97; N, 12.27

実験値 C, 68.37; H, 4.03; N, 12.25

【0034】参考例1の方法に準拠して、参考例2~5の化合物を得た。

#### 【0035】参考例2

2-シアノ-3-(4-フルオロフェノキシメチル)ピリジン

性状 淡黄色針状晶 (iso-Pr<sub>2</sub>O)

融点 98.5~99.5℃

元素分析値 C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O

理論値 C, 68.42; H, 3.97; N, 12.27

実験値 C, 68.43; H, 4.01; N, 12.22

#### 【0036】参考例3

2-シアノ-3-(2-クロロフェノキシメチル)ピリジン

性状 無色プリズム晶 (iso-Pr<sub>2</sub>O)

融点 92~93℃

元素分析値 C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O

理論値 C, 63.82; H, 3.71; N, 11.45

15

実験値 C, 63.71; H, 3.67; N, 11.41

## 【0037】参考例4

2-シアノ-3-(4-クロロフェノキシメチル)ピリジン

性状 無色プリズム晶 (iso-Pr<sub>2</sub>O)

融点 76~77°C

元素分析値 C<sub>13</sub>H<sub>9</sub> ClN<sub>2</sub>O

理論値 C, 63.82; H, 3.71; N, 11.45

実験値 C, 63.88; H, 3.73; N, 11.42

## 【0038】参考例5

2-シアノ-3-(3-ブロモフェノキシメチル)ピリジン

性状 無色プリズム晶 (iso-PrOH)

融点 58~59°C

元素分析値 C<sub>13</sub>H<sub>9</sub> BrN<sub>2</sub>O

理論値 C, 54.00; H, 3.14; N, 9.69

実験値 C, 54.00; H, 3.07; N, 9.67

## 【0039】参考例6

3-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-N-オキサイド

π-クロロ過安息香酸46.3gの塩化メチレン460ml溶液に、室温攪拌下、3-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン37.35gの塩化メチレン38ml溶液を16~37°Cで滴下し、1.5時間室温で攪拌した。20%-亜硫酸水素ナトリウム水溶液120mlを加え、攪拌した後分液し、塩化メチレン層を10%-水酸化ナトリウム水溶液及び水で順次洗浄した。芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去して、黄色液体を得た。イソプロピルエーテルを加え結晶化させ濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄して、淡黄色結晶34.44gを得た。酢酸エチルから再結晶して、融点59~61°Cの無色針状晶を得た。

元素分析値 C<sub>11</sub>H<sub>8</sub> FNO<sub>2</sub>

理論値 C, 64.39; H, 3.93; N, 6.83

実験値 C, 64.27; H, 3.94; N, 6.68

## 【0040】参考例7

2-シアノ-3-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン3-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-N-オキサイド33.44g, アセトニトリル180ml, トリエチルアミン45.9ml, シアン化トリメチルシリル64.6mlの混合物を4時間加熱還流した。溶媒を留去した後、塩化メチレン200mlと2M-炭酸カリウム水溶液100mlを加え攪拌した。分液後、有機層を水50mlで洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を留去した。結晶にイソプロピルエーテルを加え濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄して、微褐色結晶28.30gを得た。酢酸エチルから再結晶して、融点92~93°Cの微褐色結晶を得た。

元素分析値 C<sub>12</sub>H<sub>7</sub> FN<sub>2</sub>O

理論値 C, 67.29; H, 3.29; N, 13.08

実験値 C, 67.41; H, 3.44; N, 13.12

## 【0041】参考例8

16

8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-オン

トリフルオロメタンスルホン酸921gに、氷冷攪拌下、2-シアノ-3-(3-フルオロフェノキシメチル)ピリジン60.1gを少量ずつ加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を氷水1400ml中に注ぎ、濃塩酸57.0mlを加えた後、室温で16時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、得られた淡黄色結晶に水300ml及び炭酸カリウム27.0gを加えてpH9に調整した後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層は飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去して、淡赤色結晶42.6gを得た。酢酸エチルから再結晶して、融点144~145°Cの無色針状晶を得た。

元素分析値 C<sub>13</sub>H<sub>8</sub> FNO<sub>2</sub>

理論値 C, 68.12; H, 3.52; N, 6.11

実験値 C, 68.17; H, 3.68; N, 6.39

【0042】参考例8の方法に準拠して、参考例9~13の化合物を得た。

## 【0043】参考例9

9-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-オン

性状 無色プリズム晶 (AcOEt)

融点 145~146°C

元素分析値 C<sub>13</sub>H<sub>8</sub> FNO<sub>2</sub>

理論値 C, 68.12; H, 3.52; N, 6.11

実験値 C, 68.00; H, 3.61; N, 6.11

## 【0044】参考例10

7-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-オン

性状 無色針状晶 (AcOEt)

融点 149~150°C

元素分析値 C<sub>13</sub>H<sub>8</sub> ClNO<sub>2</sub>

理論値 C, 63.56; H, 3.28; N, 5.70

実験値 C, 63.35; H, 3.29; N, 5.65

## 【0045】参考例11

9-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-オン

性状 無色~淡灰色鱗片状晶 (AcOEt)

融点 207~208°C

元素分析値 C<sub>13</sub>H<sub>8</sub> ClNO<sub>2</sub>

理論値 C, 63.56; H, 3.28; N, 5.70

実験値 C, 63.39; H, 3.19; N, 5.63

## 【0046】参考例12

8-ブロモ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-オン

性状 無色結晶 (AcOEt)

融点 144~145°C

元素分析値 C<sub>13</sub>H<sub>8</sub> BrNO<sub>2</sub>

理論値 C, 53.82; H, 2.78; N, 4.83

50 実験値 C, 53.78; H, 2.76; N, 4.83

17

## 【0047】参考例13

7-フルオロ-10H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-オン

性状 無色結晶 (AcOEt)

融点 220~221°C

元素分析値  $C_{12}H_6FNO_2$

理論値 C, 66.98; H, 2.81; N, 6.51

実験値 C, 66.97; H, 2.82; N, 6.57

## 【0048】参考例14

5, 11-ジヒドロ-11- (1-メチル-4-ピペリジニル) ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-オール

4-クロロ-N-メチルピペリジン23.5g, 削状マグネシウム4.28g及び無水テトラヒドロフラン60mlから調製したグリニャール試薬溶液に、氷冷撹拌下、5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-オール18.5gの無水テトラヒドロフラン100mlの溶液を滴下した。室温で1時間撹拌した後、反応混合物に15%塩化アンモニウム水溶液120gを加え、エーテルで抽出した。有機層を水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (アルミナ, 塩化メチレン) で精製して、淡黄色結晶10.84gを得た。ベンゼンとイソプロピルエーテルの混液から再結晶して、融点136.5~137.5°Cの淡黄色プリズム晶を得た。

元素分析値  $C_{19}H_{22}N_2O_2$

理論値 C, 73.52; H, 7.14; N, 9.03

実験値 C, 73.43; H, 7.17; N, 9.08

【0049】参考例14の方法に準拠して、参考例15~20の化合物を得た。

## 【0050】参考例15

8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-11- (1-メチル-4-ピペリジニル) ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-オール

性状 微黄色板状晶 (Benzene)

融点 144~145°C

元素分析値  $C_{19}H_{21}FN_2O_2$

理論値 C, 69.49; H, 6.45; N, 8.53

実験値 C, 69.60; H, 6.45; N, 8.43

## 【0051】参考例16

9-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-11- (1-メチル-4-ピペリジニル) ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-オール

性状 淡褐色結晶 (AcOEt-iso-Pr<sub>2</sub>O)

融点 138~140°C

元素分析値  $C_{19}H_{21}FN_2O_2$

理論値 C, 69.49; H, 6.45; N, 8.53

実験値 C, 69.44; H, 6.50; N, 8.44

## 【0052】参考例17

7-クロロ-5, 11-ジヒドロ-11- (1-メチル

18

-4-ピペリジニル) ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-オール

性状 無色針状晶 (iso-PrOH)

融点 164~165°C

元素分析値  $C_{19}H_{21}ClN_2O_2$

理論値 C, 66.18; H, 6.14; N, 8.12

実験値 C, 66.06; H, 6.11; N, 8.05

## 【0053】参考例18

9-クロロ-5, 11-ジヒドロ-11- (1-メチル-4-ピペリジニル) ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-オール

性状 黄褐色ガラス状物

IRスペクトル  $\nu$  (liq)  $cm^{-1}$  : 3312

NMRスペクトル  $\delta$  ( $CDCl_3$ ) ppm : 0.74-0.84 (1H, m), 1.03-1.15 (1H, m), 1.55-1.90 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.60-2.85 (3H, m), 4.98 (1H, d, J=16Hz), 5.48 (1H, d, J=16Hz), 6.46 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8.5Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.5, 3Hz), 7.23 (1H, dd, J=7.5, 5Hz), 7.35 (1H, dd, J=7.5, 1Hz), 7.86 (1H, d, J=3Hz), 8.44 (1H, dd, J=5, 1Hz)

高分解能マスペクトル:  $C_{19}H_{21}ClN_2O_2$

理論値 m/z : 344.1292, 346.1262

実験値 m/z : 344.1288, 346.1260

## 【0054】参考例19

8-ブromo-5, 11-ジヒドロ-11- (1-メチル-4-ピペリジニル) ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-オール

性状 淡褐色結晶 (AcOEt)

融点 133~135°C

元素分析値  $C_{19}H_{21}BrN_2O_2 \cdot 1/4H_2O$

理論値 C, 57.95; H, 5.50; N, 7.11

実験値 C, 58.08; H, 5.41; N, 7.11

## 【0055】参考例20

7-フルオロ-10- (1-メチル-4-ピペリジニル) -10H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-オール

性状 微黄色無晶形固体

IRスペクトル  $\nu$  (liq)  $cm^{-1}$  : 3072

NMRスペクトル  $\delta$  ( $CDCl_3$ ) ppm : 1.12-1.19 (1H, m), 1.43-1.46 (1H, m), 1.59-1.97 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.74-2.80 (2H, m), 4.31 (1H, s), 6.86 (1H, dd, J=9, 2.5Hz), 6.94 (1H, td, J=8.5, 2.5Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.5, 5Hz), 7.45 (1H, dd, J=8.5, 1Hz), 7.64 (1H, dd, J=8.5, 6Hz), 8.42 (1H, dd, J=5, 1Hz)

高分解能マスペクトル:  $C_{18}H_{19}FN_2O_2$

理論値 m/z : 314.1431

実験値 m/z : 314.1427

## 【0056】参考例21

5, 11-ジヒドロ-11- (1-メチルピペリジン-4-イリデン) ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン

19

5, 11-ジヒドロ-11-(1-メチル-4-ピペリジニル)ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-オール9. 0gに攪拌下、トリフルオロメタンスルホン酸118. 2gを滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応混合物を少量ずつ氷水中に注ぎ、次いで10%炭酸カリウム水溶液を加え、pH11に調整した後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層は、水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルで処理して、淡褐色結晶8. 20gを得た。酢酸エチルから再結晶して、融点143~144℃の淡橙色針状晶を得た。

元素分析値  $C_{19}H_{20}N_2O \cdot 1/4H_2O$

理論値 C, 76.87; H, 6.96; N, 9.44

実験値 C, 77.16; H, 6.86; N, 9.55

【0057】参考例21の方法に準拠して、参考例22~27の化合物を得た。

【0058】参考例22

8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン

性状 淡赤色プリズム晶 (AcOEt)

融点 125~126℃

元素分析値  $C_{19}H_{19}FN_2O$

理論値 C, 73.53; H, 6.17; N, 9.03

実験値 C, 73.30; H, 6.28; N, 9.14

【0059】参考例23

9-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン

性状 無色結晶 (iso-Pr<sub>2</sub>O)

融点 146~148℃

元素分析値  $C_{19}H_{19}FN_2O$

理論値 C, 73.53; H, 6.17; N, 9.03

実験値 C, 73.57; H, 6.18; N, 8.89

【0060】参考例24

7-クロロ-5, 11-ジヒドロ-11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン

性状 無色プリズム晶 (iso-PrOH)

融点 169~170℃

元素分析値  $C_{19}H_{19}ClN_2O$

理論値 C, 69.83; H, 5.86; N, 8.57

実験値 C, 69.87; H, 5.79; N, 8.52

【0061】参考例25

9-クロロ-5, 11-ジヒドロ-11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン・二塩酸塩

性状 無色プリズム晶 (EtOH)

融点 274~275. 5℃ (分解)

元素分析値  $C_{19}H_{19}Cl_2N_2O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$

20

理論値 C, 52.37; H, 5.78; N, 6.43

実験値 C, 52.66; H, 5.79; N, 6.27

【0062】参考例26

8-ブロモ-5, 11-ジヒドロ-11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン

性状 淡褐色結晶 (AcOEt)

融点 176~178℃

元素分析値  $C_{19}H_{19}BrN_2O$

理論値 C, 61.47; H, 5.16; N, 7.55

実験値 C, 61.38; H, 5.15; N, 7.49

【0063】参考例27

7-フルオロ-10-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-10H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン

性状 淡黄褐色プリズム晶 (iso-Pr<sub>2</sub>O)

融点 99~100℃

元素分析値  $C_{18}H_{17}FN_2O$

理論値 C, 72.96; H, 5.78; N, 9.45

20 実験値 C, 73.05; H, 5.83; N, 9.45

【0064】参考例28

4-(5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノカルボン酸エチル

5, 11-ジヒドロ-11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン7. 67g, クロロ炭酸エチル50. 2ml及びジクロロエタン150mlの混合物を4時間加熱還流した。冷却後、飽和重曹水及び水で洗浄後、芒硝乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, 塩化メチレン-メタノール (30:1)] で精製して、褐色結晶7. 86gを得た。酢酸エチルから再結晶し、融点171~173℃の無色プリズム晶を得た。

元素分析値  $C_{21}H_{22}N_2O_3$

理論値 C, 71.98; H, 6.33; N, 7.99

実験値 C, 72.07; H, 6.31; N, 7.95

【0065】参考例28の方法に準拠して、参考例29~33の化合物を得た。

40 【0066】参考例29

4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノカルボン酸エチル

性状 褐色油状物質

IRスペクトル  $\nu$  (liq)  $cm^{-1}$  : 1698

NMRスペクトル  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1.26(3H, t, J=7.5Hz), 2.28-2.64(4H, m), 3.08-3.29(2H, m), 3.49-3.85(2H, m), 4.15(2H, q, J=7.5Hz), 4.85(1H, d, J=12.5Hz), 5.61(1H, d, J=12.5Hz), 6.52(1H, dd, J=10.5, 2.5Hz), 6.59-6.62(1H, m), 7.05(1H, dd, J=8.5, 7Hz), 7.26(1H, dd, J=7.5, 5Hz),

21

7.69-7.71(1H, m), 8.56(1H, dd, J=5.1Hz)

高分解能マススペクトル:  $C_{21}H_{21}FN_2O_3$ 理論値  $m/z$  : 368.1536実験値  $m/z$  : 368.1526

【0067】参考例30

4-(9-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジノ-11-イリデン) ピペリジノカルボン酸エチル

性状 淡褐色無晶形固体

IRスペクトル  $\nu$  (KBr)  $cm^{-1}$  : 1698NMRスペクトル  $\delta$  ( $CDCl_3$ ) ppm : 1.11(3H, t, J=7 Hz), 2.26-2.68(4H, m), 3.08-3.31(2H, m), 3.72-3.91(2H, m), 4.13(2H, q, J=7Hz), 4.83(1H, d, J=12.5Hz), 5.56(1H, d, J=12.5Hz), 6.77(1H, dd, J=8.5, 5Hz), 6.82(1H, td, J=8.5, 3 Hz), 6.86(1H, ddd, J=8.5, 3, 1.5Hz), 7.24(1H, dd, J=8, 5 Hz), 7.66(1H, dd, J=8, 1.5Hz), 8.56(1H, dd, J=5, 1.5Hz)高分解能マススペクトル:  $C_{21}H_{21}FN_2O_3$ 理論値  $m/z$  : 368.1536実験値  $m/z$  : 368.1541

【0068】参考例31

4-(7-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジノ-11-イリデン) ピペリジノカルボン酸エチル

性状 淡黄色針状晶 (AcOEt)

融点 149.5~151°C

元素分析値  $C_{21}H_{21}ClN_2O_3$ 

理論値 C, 65.54; H, 5.50; N, 7.28

実験値 C, 65.57; H, 5.58; N, 7.19

【0069】参考例32

4-(9-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジノ-11-イリデン) ピペリジノカルボン酸エチル

性状 無色結晶 (AcOEt-iso-Pr<sub>2</sub>O)

融点 166~168°C

元素分析値  $C_{21}H_{21}ClN_2O_3$ 

理論値 C, 65.54; H, 5.50; N, 7.28

実験値 C, 65.42; H, 5.53; N, 7.15

【0070】参考例33

4-(8-ブromo-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジノ-11-イリデン) ピペリジノカルボン酸エチル

性状 微褐色結晶 (AcOEt)

融点 163~164°C

元素分析値  $C_{21}H_{21}BrN_2O_3$ 

理論値 C, 58.75; H, 4.93; N, 6.53

実験値 C, 58.68; H, 4.87; N, 6.55

【0071】参考例34

5, 11-ジヒドロ-11-(4-ピペリジリデン) ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン・二塩酸塩

22

4-(5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジノ-11-イリデン) ピペリジノカルボン酸エチル 6.53 g, 水酸化カリウム 6.15 g 及びイソプロパノール 50 ml の混合物を 19 時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を留去して褐色油状物質 5.66 g を得た。得られた油状物質を常法により塩酸塩とした後、イソプロパノールから再結晶して、融点 275~280°C (分解) の淡褐色結晶を得た。

元素分析値  $C_{18}H_{18}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$   
理論値 C, 60.01; H, 5.88; N, 7.78

実験値 C, 60.06; H, 6.15; N, 7.73

【0072】参考例34の方法に準拠して、参考例35~39の化合物を得た。

【0073】参考例35

8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-11-(4-ピペリジリデン) ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン

性状 淡黄褐色結晶 (AcOEt)

融点 173~174°C

元素分析値  $C_{18}H_{17}FN_2O$ 

理論値 C, 72.96; H, 5.78; N, 9.45

実験値 C, 72.71; H, 5.86; N, 9.29

【0074】参考例36

9-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-11-(4-ピペリジリデン) ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン

性状 淡褐色結晶 (AcOEt)

融点 154~155°C

元素分析値  $C_{18}H_{17}FN_2O$ 

理論値 C, 72.96; H, 5.78; N, 9.45

実験値 C, 72.64; H, 5.93; N, 9.33

【0075】参考例37

7-クロロ-5, 11-ジヒドロ-11-(4-ピペリジリデン) ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン

性状 無色結晶 (AcOEt)

融点 173~175°C

元素分析値  $C_{18}H_{17}ClN_2O$ 

理論値 C, 69.12; H, 5.48; N, 8.96

実験値 C, 68.97; H, 5.52; N, 8.79

【0076】参考例38

9-クロロ-5, 11-ジヒドロ-11-(4-ピペリジリデン) ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン

性状 淡褐色針状晶 (AcOEt)

融点 180~182°C

元素分析値  $C_{18}H_{17}ClN_2O$ 

理論値 C, 69.12; H, 5.48; N, 8.96

23

実験値 C, 69.21; H, 5.40; N, 9.00

## 【0077】参考例39

8-ブromo-5, 11-ジヒドロ-11-(4-ピペリジリデン) ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン

性状 微褐色結晶 (iso-PrOH)

融点 179~181°C

元素分析値  $C_{18}H_{17}BrN_2O$ 

理論値 C, 60.52; H, 4.80; N, 7.84

実験値 C, 60.41; H, 4.91; N, 7.69

## 【0078】参考例40

10-(4-ピペリジリデン)-10H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン・塩酸塩  
 10-(1-メチルピペリジリデン-4-イリデン)-10H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン 9.1 g, 1, 2-ジクロロエタン 9 ml 及びトリエチルアミン 6.80 ml の混合物を氷冷攪拌下、クロロギ酸  $\alpha$ -クロロエチル 14.1 ml を滴下した。室温で14時間攪拌した後、反応混合物を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。1, 2-ジクロロエタン層を芒硝乾燥した後、濃縮した。残渣にメタノール 9 ml を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣に水及び10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH 10に調整し、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー [アルミナ, 塩化メチレン-メタノール (20:1)] で精製して、褐色油状物質 8.02 g を得た。得られた油状物質を常法により、塩酸塩とした後、エタノールから再結晶して、融点 196~199°C の緑褐色プリズム晶を得た。

元素分析値  $C_{17}H_{16}N_2O \cdot HCl$ 

理論値 C, 67.88; H, 5.70; N, 9.31

実験値 C, 67.57; H, 5.69; N, 9.19

【0079】参考例40の方法に準拠して、参考例41の化合物を得た。

## 【0080】参考例41

7-フルオロ-10-(4-ピペリジリデン)-10H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン・塩酸塩

性状 淡褐色プリズム晶 (EtOH)

融点 217~219°C

元素分析値  $C_{17}H_{15}FN_2O \cdot HCl$ 

理論値 C, 64.05; H, 5.06; N, 8.79

実験値 C, 64.00; H, 5.10; N, 8.80

## 【0081】実施例1

3-[4-(5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸・塩酸塩

(1) 3-[4-(5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチル

24

5, 11-ジヒドロ-11-(4-ピペリジリデン) ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン 2.45 g, エタノール 30 ml 及びアクリル酸エチル 1.44 ml の混合物を、室温で17時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をn-ヘキサンで処理し褐色結晶 3.12 g を得た。イソプロピルエーテルから再結晶して、融点 111~113°C の褐色プリズム晶を得た。

IRスペクトル  $\nu$  (KBr)  $cm^{-1}$  : 1730マスマスペクトル  $m/z$  : 378 ( $M^+$ )

10 NMRスペクトル  $\delta$  ( $CDCl_3$ ) ppm : 1.25(3H, t, J=7.5Hz), 2.00-2.90(12H, m), 4.14(2H, q, J=7.5Hz), 4.83(1H, d, J=12Hz), 5.65(1H, d, J=12Hz), 6.79(1H, dd, J=8.5, 1Hz), 6.86(1H, td, J=7.5, 1Hz), 7.05-7.15(2H, m), 7.21(1H, d, J=7.5, 5Hz), 7.67(1H, dd, J=7.5, 2Hz), 8.54(1H, dd, J=5, 2Hz)

高分解能マスマスペクトル:  $C_{23}H_{26}N_2O_3$ 理論値  $m/z$  : 378.1943実験値  $m/z$  : 378.1939

20 (2) 3-[4-(5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸・塩酸塩

3-[4-(5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチル 2.50 g, 2N水酸化ナトリウム水溶液 6.6 ml 及びメタノール 25 ml の混合物を 2.5時間室温で攪拌した。10%塩酸水溶液を加え pH 4に調整した後、濃縮し乾固した。残渣を熱エタノールで抽出し、抽出液を濃縮して赤色結晶 2.52 g を得た。エタノールから再結晶して、融点 203~206°C の淡褐色結晶を得た。

元素分析値  $C_{21}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ 

理論値 C, 62.30; H, 6.22; N, 6.92

実験値 C, 62.51; H, 6.00; N, 7.02

## 【0082】実施例2

3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸

40 (1) 3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチル  
 実施例1-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 黄褐色油状物質

IRスペクトル  $\nu$  (liq)  $cm^{-1}$  : 1732

NMRスペクトル  $\delta$  ( $CDCl_3$ ) ppm : 1.26(3H, t, J=7.5Hz), 2.11-2.73(12H, m), 4.14(2H, q, J=7.5Hz), 4.83(1H, d, J=12.5Hz), 5.63(1H, d, J=12.5Hz), 6.51(1H, dd, J=10.5, 2.5Hz), 6.57-6.61(1H, m), 7.03-7.06(1H, m), 7.22(1H, d, J=7.5, 5Hz), 7.68(1H, dd, J=7.5, 2Hz), 8.55(1H, dd, J=5, 2Hz)

50 高分解能マスマスペクトル:  $C_{23}H_{25}FN_2O_3$

25

理論値  $m/z$  : 396.1849実験値  $m/z$  : 396.1852

(2) 3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 微赤紫色結晶 (MeOH)

融点  $160 \sim 161^\circ\text{C}$

元素分析値  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$

理論値 C, 68.47; H, 5.75; N, 7.60

実験値 C, 68.31; H, 5.75; N, 7.50

#### 【0083】実施例3

3-[4-(9-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸

(1) 3-[4-(9-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチル

実施例1-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡橙色結晶 (iso-Pr<sub>2</sub>O)

融点  $100 \sim 105^\circ\text{C}$

元素分析値  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3$

理論値 C, 69.68; H, 6.36; N, 7.07

実験値 C, 69.67; H, 6.51; N, 6.88

(2) 3-[4-(9-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡褐色針状晶 (EtOH)

融点  $121 \sim 124^\circ\text{C}$

元素分析値  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 9/4\text{H}_2\text{O}$

理論値 C, 61.68; H, 6.29; N, 6.85

実験値 C, 61.67; H, 6.03; N, 6.87

#### 【0084】実施例4

3-[4-(7-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸・塩酸塩

(1) 3-[4-(7-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチル

実施例1-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 無色プリズム晶 (Acetone-Et<sub>2</sub>O)

融点  $110.5 \sim 111.5^\circ\text{C}$

元素分析値  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$

理論値 C, 66.90; H, 6.10; N, 6.78

実験値 C, 66.85; H, 6.17; N, 6.80

(2) 3-[4-(7-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸・塩酸塩

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

26

性状 無色針状晶 (EtOH-H<sub>2</sub>O)

融点  $249.5 \sim 252.5^\circ\text{C}$  (分解)

元素分析値  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

理論値 C, 59.87; H, 5.26; N, 6.65

実験値 C, 59.78; H, 5.19; N, 6.65

#### 【0085】実施例5

3-[4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸・塩酸塩

10 (1) 3-[4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチル・塩酸塩

実施例1-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 無色結晶 (iso-PrOH)

融点  $210 \sim 213^\circ\text{C}$  (分解)

元素分析値  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

理論値 C, 61.47; H, 5.83; N, 6.23

実験値 C, 61.34; H, 5.80; N, 6.18

20 (2) 3-[4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸・塩酸塩

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 無色結晶 (MeOH)

融点  $257 \sim 260^\circ\text{C}$  (分解)

元素分析値  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

理論値 C, 59.87; H, 5.26; N, 6.65

実験値 C, 59.75; H, 5.28; N, 6.58

#### 【0086】実施例6

3-[4-(9-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸

30 (1) 3-[4-(9-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチル

実施例1-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡橙色結晶 (AcOEt-iso-Pr<sub>2</sub>O)

融点  $118 \sim 119^\circ\text{C}$

元素分析値  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$

理論値 C, 66.90; H, 6.10; N, 6.78

40 実験値 C, 66.83; H, 6.12; N, 6.74

(2) 3-[4-(9-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 無色針状晶 (MeOH)

融点  $198 \sim 199.5^\circ\text{C}$

元素分析値  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$

理論値 C, 61.24; H, 5.87; N, 6.80

実験値 C, 61.28; H, 5.79; N, 6.88

50 【0087】実施例7



3-[4-(8-ブロモ-5, 11-ジヒドロベンズ  
[b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリ  
デン) ピペリジノ] プロピオン酸

(1) 3-[4-(8-ブロモ-5, 11-ジヒドロベンズ  
[b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イ  
リデン) ピペリジノ] プロピオン酸エチル

実施例1-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 微赤紫色無晶形固体

IRスペクトル  $\nu$  (liq)  $\text{cm}^{-1}$  : 1734

NMRスペクトル  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 1.25(3H, t, J=7  
Hz), 2.07-2.82(12H, m), 4.14(2H, q, J=7Hz), 4.83(1H, d, J=  
12.5Hz), 5.62(1H, d, J=12.5Hz), 6.95-6.99(3H, m), 7.23(1  
H, dd, J=7.5, 5Hz), 7.68(1H, dd, J=7.5, 2Hz), 8.55(1H, dd, J  
=5, 2Hz)

高分解能マスペクトル:  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_3$

理論値  $m/z$  : 456.1049 , 458.1029

実験値  $m/z$  : 456.1034 , 458.1038

(2) 3-[4-(8-ブロモ-5, 11-ジヒドロベンズ  
[b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イ  
リデン) ピペリジノ] プロピオン酸

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 無色結晶 (iso-PrOH)

融点 137~139°C

元素分析値  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3 \cdot 4/3\text{H}_2\text{O}$

理論値 C, 55.64; H, 5.26; N, 6.18

実験値 C, 55.45; H, 4.97; N, 6.42

#### 【0088】実施例8

3-[4-(10H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 2-  
b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] プロピ  
オン酸

(1) 3-[4-(10H-ベンゾ [b] ピラノ [3,  
2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] プロ  
ピオン酸エチル・塩酸塩

実施例1-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 褐色針状晶 (acetone-AcOEt)

融点 179~181°C

元素分析値  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

理論値 C, 65.91; H, 6.29; N, 6.99

実験値 C, 65.79; H, 6.06; N, 6.84

(2) 3-[4-(10H-ベンゾ [b] ピラノ [3,  
2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] プロ  
ピオン酸

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡褐色プリズム晶 (MeOH)

融点 178~181°C

元素分析値  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 7/4\text{H}_2\text{O}$

理論値 C, 65.29; H, 6.44; N, 7.61

実験値 C, 65.02; H, 6.39; N, 7.57

#### 【0089】実施例9

3-[4-(7-フルオロ-10H-ベンゾ [b] ピラ

ノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジ  
ノ] プロピオン酸

(1) 3-[4-(7-フルオロ-10H-ベンゾ

[b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデ  
ン) ピペリジノ] プロピオン酸エチル・3/2フマル酸  
塩

実施例1-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡黄色結晶 (AcOEt)

融点 159.5~161.5°C

元素分析値  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 3/2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

理論値 C, 60.43; H, 5.25; N, 5.03

実験値 C, 60.39; H, 5.28; N, 5.06

(2) 3-[4-(7-フルオロ-10H-ベンゾ  
[b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデ  
ン) ピペリジノ] プロピオン酸

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 黄色プリズム晶 (EtOH)

融点 111~114°C

元素分析値  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 9/4\text{H}_2\text{O}$

理論値 C, 60.83; H, 6.00; N, 7.09

実験値 C, 61.07; H, 5.89; N, 7.18

#### 【0090】実施例10

4-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ  
[b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリ  
デン) ピペリジノ] 酪酸

(1) 4-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ  
ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11  
-イリデン) ピペリジノ] 酪酸エチル

8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-11-(4-ピペ  
リジリデン) ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピ  
リジン 2.00gにN, N-ジメチルホルムアミド14  
ml, 炭酸カリウム1.12g, 4-プロモ酪酸エチル  
1.16mlを加え、外温50°Cで4.5時間攪拌した。  
反応液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。  
エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、亡硝乾燥し減圧濃縮  
した。残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル,  
ジクロロメタン-メタノール (70:1→50:1→2  
0:1)] で精製して、褐色結晶2.61gを得た。イ  
ソプロピルエーテルから再結晶して、融点72~74.  
5°Cの淡褐色プリズム晶を得た。

元素分析値  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3$

理論値 C, 70.22; H, 6.63; N, 6.82

実験値 C, 70.27; H, 6.66; N, 6.79

(2) 4-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ  
ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11  
-イリデン) ピペリジノ] 酪酸

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡桃色結晶 (acetone-iso-Pr<sub>2</sub>O)

融点 126.5~129.5°C

元素分析値  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$

29

理論値 C, 66.74; H, 6.24; N, 7.08

実験値 C, 66.89; H, 6.16; N, 7.02

## 【0091】実施例11

5-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ  
[b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリ  
デン) ピペリジノ] 吉草酸

(1) 5-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ  
ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11  
-イリデン) ピペリジノ] 吉草酸エチル

実施例10-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 褐色油状物質

IRスペクトル  $\nu$  (liq)  $\text{cm}^{-1}$  : 1732

NMRスペクトル  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 1.25(3H, t, J=7.5Hz), 1.50-1.72(4H, m), 2.27-2.95(12H, m), 4.12(2H, q, J=7.5Hz), 4.83(1H, d, J=12Hz), 5.62(1H, d, J=12Hz), 6.51(1H, dd, J=10.5, 2.5Hz), 6.59(1H, td, J=8.5, 2.5Hz), 7.04(1H, dd, J=8.5, 6.5Hz), 7.23(1H, dd, J=8.5Hz), 7.68(1H, d, J=8, 2Hz), 8.55(1H, dd, J=5, 2Hz)

高分解能マスペクトル:  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_3$

理論値 m/z : 424.2161

実験値 m/z : 424.2160

(2) 5-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ  
ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11  
-イリデン) ピペリジノ] 吉草酸

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡桃色結晶 (acetone-iso-Pr<sub>2</sub>O)

融点 104~106.5°C

元素分析値  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

理論値 C, 66.65; H, 6.57; N, 6.76

実験値 C, 66.77; H, 6.53; N, 6.70

## 【0092】実施例12

6-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ  
[b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリ  
デン) ピペリジノ] ヘキサン酸・塩酸塩

(1) 6-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ  
ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11  
-イリデン) ピペリジノ] ヘキサン酸エチル

実施例10-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡褐色針状晶 (n-Hexane)

融点 60.5~62.5°C

元素分析値  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_3$

理論値 C, 71.21; H, 7.13; N, 6.39

実験値 C, 71.26; H, 7.19; N, 6.35

(2) 6-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ  
ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11  
-イリデン) ピペリジノ] ヘキサン酸・塩酸塩

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 無色針状晶 (MeOH)

融点 240~243°C

元素分析値  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

30

理論値 C, 64.50; H, 6.31; N, 6.27

実験値 C, 64.45; H, 6.30; N, 6.26

## 【0093】実施例13

3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ  
[b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリ  
デン) ピペリジノ] 酪酸

(1) 3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ  
ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11  
-イリデン) ピペリジノ] 酪酸エチル

10 実施例10-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 黄褐色油状物質

IRスペクトル  $\nu$  (liq)  $\text{cm}^{-1}$  : 1734

NMRスペクトル  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 1.03(3H, d, J=6.5Hz), 1.23-1.30(3H, m), 2.16-2.84(10H, m), 3.15-3.25(1H, m), 4.08-4.18(2H, m), 4.82(1H, d, J=12Hz), 5.64(1H, d, J=12Hz), 6.50(1H, dd, J=10.5, 2.5Hz), 6.58(1H, td, J=8.5, 2.5Hz), 7.05(1H, dd, J=8.5, 7.5Hz), 7.21(1H, dd, J=7.5, 5Hz), 7.67(1H, dd, J=7.5, 2Hz), 8.55(1H, d, J=4Hz)

高分解能マスペクトル:  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3$

20 理論値 m/z : 410.2006

実験値 m/z : 410.2006

(2) 3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ  
ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11  
-イリデン) ピペリジノ] 酪酸

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡桃色無晶形固体

IRスペクトル  $\nu$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1614, 1582

NMRスペクトル  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 1.09(3H, d, J=6.5Hz), 2.34-3.23(11H, m), 4.85(1H, d, J=12Hz), 5.58(1H, d, J=12Hz), 6.54(1H, dd, J=10.5, 2.5Hz), 6.16(1H, td, J=8.5, 2.5Hz), 7.03(1H, ddd, J=8.5, 6.5, 1.5Hz), 7.26(1H, dd, J=7.5, 5Hz), 7.69(1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 8.56(1H, dd, J=5, 1.5Hz)

高分解能マスペクトル:  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$

理論値 m/z : 382.1693

実験値 m/z : 382.1696

## 【0094】実施例14

3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ  
[b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリ  
デン) ピペリジノ] -2-メチルプロピオン酸

40 (1) 3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ  
ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11  
-イリデン) ピペリジノ] -2-メチルプロピオン酸エ  
チル

実施例10-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 黒褐色油状物質

IRスペクトル  $\nu$  (liq)  $\text{cm}^{-1}$  : 1732

NMRスペクトル  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 0.82-1.08(1H, m), 1.14(3H, d, J=6.5Hz), 1.26(3H, t, J=7.5Hz), 1.80-2.87(8H, m), 3.97-4.08(2H, m), 4.08-4.20(2H, m), 4.82(1H, d, J

31

=12Hz), 5.63(1H, d, J=12Hz), 6.50(1H, dd, J=10.5, 3Hz), 6.58(1H, td, J=8, 3Hz), 7.04(1H, ddd, J=8.5, 6.5, 2Hz), 7.22(1H, dd, J=7.5, 5Hz), 7.67(1H, dd, J=7.5, 2Hz), 8.55(1H, d, J=5Hz)

高分解能マススペクトル:  $C_{24}H_{27}FN_2O_3$

理論値 m/z : 410.2006

実験値 m/z : 410.2010

(2) 3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] -2-メチルプロピオン酸

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡桃色プリズム晶 (iso-PrOH)

融点 192.5~194.5°C

元素分析値  $C_{22}H_{23}FN_2O_3 \cdot 1/4H_2O$

理論値 C, 68.29; H, 6.12; N, 7.24

実験値 C, 68.36; H, 6.11; N, 7.15

#### 【0095】実施例15

4-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] -3-メチル酪酸

(1) 4-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] -3-メチル酪酸エチル

実施例10-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 褐色油状物質

IRスペクトル  $\nu$  (liq)  $cm^{-1}$  : 1732

NMRスペクトル  $\delta$  ( $CDCl_3$ ) ppm : 0.93(3H, d, J=6.5Hz), 1.21-1.30(3H, m), 1.89-2.33(7H, m), 2.39-2.98(6H, m), 4.07-4.18(2H, m), 4.82(1H, d, J=12Hz), 5.64(1H, d, J=12Hz), 6.50(1H, dd, J=10.5, 2.5Hz), 6.58(1H, td, J=8.5, 2.5Hz), 7.05(1H, dd, J=8.5, 6.5Hz), 7.22(1H, dd, J=7.5, 5Hz), 7.67(1H, dd, J=7.5, 2Hz), 8.55(1H, dd, J=5, 2Hz)

高分解能マススペクトル:  $C_{25}H_{29}FN_2O_3$

理論値 m/z : 424.2163

実験値 m/z : 424.2163

(2) 4-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] -3-メチル酪酸

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡褐色無晶形固体

IRスペクトル  $\nu$  (KBr)  $cm^{-1}$  : 1612, 1580

NMRスペクトル  $\delta$  ( $CDCl_3$ ) ppm : 0.97(3H, d, J=6.5Hz), 2.16-3.13(13H, m), 4.85(1H, d, J=13Hz), 5.56(1H, d, J=13Hz), 6.53(1H, dd, J=10.5, 2.5Hz), 6.61(1H, td, J=8.5, 6.5Hz), 7.01(1H, dd, J=8.5, 6.5Hz), 7.26(1H, dd, J=7.5, 5Hz), 7.69(1H, dd, J=7.5, 2Hz), 8.55(1H, d, J=5Hz)

高分解能マススペクトル:  $C_{23}H_{25}FN_2O_3$

理論値 m/z : 396.1849

実験値 m/z : 396.1855

#### 【0096】実施例16

32

4-[4-(9-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 酪酸・塩酸塩

(1) 4-[4-(9-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 酪酸エチル

実施例10-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡褐色針状晶 (iso-Pr<sub>2</sub>O)

融点 87~90°C

10 元素分析値  $C_{24}H_{27}FN_2O_3$

理論値 C, 70.22; H, 6.63; N, 6.82

実験値 C, 70.15; H, 6.61; N, 6.77

(2) 4-[4-(9-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 酪酸・塩酸塩

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡黄色結晶 (MeOH-Et<sub>2</sub>O)

融点 235~238°C

元素分析値  $C_{22}H_{23}FN_2O_3 \cdot HCl \cdot 3/4H_2O$

20 理論値 C, 61.11; H, 5.94; N, 6.48

実験値 C, 61.05; H, 5.71; N, 6.48

#### 【0097】実施例17

4-[4-(7-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 酪酸・塩酸塩

(1) 4-[4-(7-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 酪酸エチル

30 実施例10-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 無色針状晶 (acetone-Et<sub>2</sub>O)

融点 77~78.5°C

元素分析値  $C_{24}H_{27}ClN_2O_3$

理論値 C, 67.52; H, 6.37; N, 6.56

実験値 C, 67.53; H, 6.48; N, 6.50

(2) 4-[4-(7-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 酪酸・塩酸塩

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

40 性状 無色針状晶 (acetone-H<sub>2</sub>O)

融点 249.5~252.5°C (分解)

元素分析値  $C_{22}H_{23}ClN_2O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

理論値 C, 56.06; H, 5.99; N, 5.94

実験値 C, 55.94; H, 5.81; N, 5.93

#### 【0098】実施例18

4-[4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 酪酸・塩酸塩

50 (1) 4-[4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-

イリデン) ピペリジノ] 酪酸エチル

実施例10-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡橙色結晶 (acetone-iso-Pr<sub>2</sub>O)

融点 102~103°C

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

理論値 C, 67.52; H, 6.37; N, 6.56

実験値 C, 67.34; H, 6.32; N, 6.62

(2) 4-[4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 酪酸・塩酸塩

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 無色プリズム晶 (acetone-H<sub>2</sub>O)

融点 228~229. 5°C

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl · 3/4H<sub>2</sub>O

2 O

理論値 C, 58.86; H, 5.73; N, 6.23

実験値 C, 58.95; H, 5.50; N, 6.26

#### 【0099】実施例19

4-[4-(9-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ

[b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 酪酸・塩酸塩

(1) 4-[4-(9-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 酪酸エチル

実施例10-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 無色針状晶 (AcOEt-iso-Pr<sub>2</sub>O)

融点 106~107°C

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

理論値 C, 67.52; H, 6.37; N, 6.56

実験値 C, 67.53; H, 6.33; N, 6.54

(2) 4-[4-(9-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 酪酸・塩酸塩

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 無色プリズム晶 (EtOH-H<sub>2</sub>O)

融点 242~245. 5°C

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O

理論値 C, 58.28; H, 5.78; N, 6.18

実験値 C, 58.50; H, 5.68; N, 6.15

#### 【0100】実施例20

5-[4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ

[b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 吉草酸・塩酸塩

(1) 5-[4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 吉草酸エチル・塩酸塩

実施例10-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡黄色結晶 (EtOH-Et<sub>2</sub>O)

融点 224. 5~227°C (分解)

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl · 1/2H<sub>2</sub>O

2 O

理論値 C, 61.73; H, 6.42; N, 5.76

実験値 C, 61.64; H, 6.56; N, 5.90

(2) 5-[4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] 吉草酸・塩酸塩

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 無色針状晶 (EtOH-H<sub>2</sub>O)

融点 215. 5~217°C

10 元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl · 5/4H<sub>2</sub>O

2 O

理論値 C, 58.54; H, 6.09; N, 5.94

実験値 C, 58.72; H, 5.86; N, 6.02

#### 【0101】実施例21

6-[4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ

[b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] ヘキサン酸・塩酸塩

(1) 6-[4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] ヘキサン酸エチル

実施例10-(1)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡褐色結晶 (Et<sub>2</sub>O)

融点 104~106°C

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

理論値 C, 68.63; H, 6.87; N, 6.16

実験値 C, 68.50; H, 6.86; N, 6.16

(2) 6-[4-(8-クロロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] ヘキサン酸・塩酸塩

30 実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 無色結晶 (EtOH-H<sub>2</sub>O)

融点 238. 5~240°C

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl · 1/4H<sub>2</sub>O

2 O

理論値 C, 61.61; H, 6.14; N, 5.99

実験値 C, 61.75; H, 6.00; N, 6.01

#### 【0102】実施例22

4-[4-(10H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 2'-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] 酪酸・塩

40 酸塩

(1) 4-[4-(10H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] 酪酸エチル

実施例10-(1)の方法に準拠して合成した。

性状 褐色油状物質

IRスペクトル  $\nu$  (liq) cm<sup>-1</sup> : 1734

NMRスペクトル  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1.25(3H, t, J=7.5Hz), 1.75-1.90(2H, m), 2.35(2H, t, J=7.5Hz), 2.30-2.58(6H, m), 2.80-2.90(2H, m), 3.15-3.30(2H, m), 4.13(2H, q, J=7.5Hz), 7.11-7.28(4H, m), 7.36(1H, dd, J=7.5, 1.5Hz),

35

7.44(1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 8.37(1H, dd, J=4.5, 1.5Hz)  
 (2) 4-[4-(10H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] 酪酸・塩酸塩

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡褐色結晶 (MeOH)

融点 214~216℃

元素分析値  $C_{21}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$

理論値 C, 65.20; H, 5.99; N, 7.24

実験値 C, 64.93; H, 6.00; N, 7.17

#### 【0103】実施例23

4-[4-(7-フルオロ-10H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] 酪酸

(1) 4-[4-(7-フルオロ-10H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] 酪酸エチル

実施例10-(1)の方法に準拠して合成した。

性状 橙褐色油状物質

IRスペクトル  $\nu$  (liq)  $cm^{-1}$  : 1734

NMRスペクトル  $\delta$  ( $CDCl_3$ ) ppm : 1.26(3H, d, J=7 Hz), 1.75-1.86(2H, m), 2.26-2.51(8H, m), 2.76-2.78(2H, m), 3.17-3.20(2H, m), 4.13(2H, q, J=7Hz), 6.86(1H, td, J=8.5, 2.5Hz), 6.91(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.17(1H, dd, J=8.5, 5Hz), 7.30(1H, dd, J=8.5, 6Hz), 7.43(1H, dd, J=8, 1.5Hz), 8.39(1H, dd, J=5, 1.5Hz)

高分解能マスペクトル:  $C_{23}H_{25}FN_2O_3$

理論値 m/z : 396.1849

実験値 m/z : 396.1843

(2) 4-[4-(7-フルオロ-10H-ベンゾ [b] ピラノ [3, 2-b] ピリジン-10-イリデン) ピペリジノ] 酪酸

実施例1-(2)の方法に準拠して、合成した。

性状 淡桃色針状晶 (MeOH-Et<sub>2</sub>O)

融点 207~210℃

本発明化合物

乳糖

トウモロコシデンプン

ステアリン酸マグネシウム

ヒドロキシプロピルメチルセルロース

ポリエチレングリコール6000

酸化チタン

20mg

適量

34mg

2mg

8mg

0.5mg

0.5mg

#### 【0106】製剤例2

本発明化合物

乳糖

カルボキシメチルセルロースカルシウム

ヒドロキシプロピルセルロース

ステアリン酸マグネシウム

120mg

下記の方法により、カプセル剤を製造する。

10mg

適量

15mg

2mg

2mg

36

元素分析値  $C_{21}H_{21}FN_2O_3 \cdot HCl$

理論値 C, 62.30; H, 5.48; N, 6.92

実験値 C, 62.17; H, 5.55; N, 6.93

#### 【0104】実施例24

3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸

(1) 3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸1, 1-ジメチルエチル

8-フルオロ-5, 11-ジヒドロ-11-(4-ピペリジリデン) ベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン4.40g, アクリル酸1, 1-ジメチルエチル3.26ml及びイソプロパノール26.4mlの混合物を2時間加熱還流した。反応液を濃縮し、淡褐色無晶形固体6.46gを得た。

(2) 3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸・二臭化水素酸塩

上記のようにして得られた3-[4-(8-フルオロ-5, 11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4, 3-b] ピリジン-11-イリデン) ピペリジノ] プロピオン酸1, 1-ジメチルエチル6.25gの1, 2-ジクロロエタン25ml溶液に、室温で25%臭化水素/酢酸溶液25mlを滴下後、さらに室温で30分間攪拌した。得られた析出結晶を濾取し、アセトンで洗浄して、融点204.5~207.5℃の微褐色結晶7.32gを得た。

元素分析値  $C_{21}H_{21}FN_2O_3 \cdot 2HBr \cdot H_2O$

理論値 C, 46.01; H, 4.60; N, 5.11

実験値 C, 46.29; H, 4.36; N, 5.21

#### 【0105】製剤例1

下記の方法により、錠剤を製造する。

以上を常法により混合し、硬カプセルに充填する。

【0107】製剤例3

本発明化合物	100mg
乳糖	40mg
D-マンニトール	適量
ヒドロキシプロピルセルロース	500mg
タルク	5mg
	2mg

100mg  
下記の方法により、散剤を製造する。

【0108】製剤例4

本発明化合物	1000mg
ブドウ糖	5mg
塩酸	50mg
注射用蒸留水	適量
	適量

1000mg  
下記の方法により、注射剤を製造する。

【0109】製剤例5

本発明化合物	2ml
ハードファット	10mg
	1290mg

2ml  
下記の方法により、坐剤を製造する。

【0110】製剤例6

本発明化合物	1300mg
ゼラチン	40mg
ポリビニルアルコール	1100mg
メチルセルロース	250mg
グリセリン	100mg
カオリン	1500mg
ポリアクリル酸ナトリウム	850mg
ポリブテン	50mg
精製水	150mg
	960mg

1300mg  
下記の方法により、貼付剤を製造する。

【0111】

【発明の効果】本発明の前記一般式(I)で示される新規な両性型三環系化合物及びその薬理学的に許容しうる塩は、優れた抗ヒスタミン作用及び抗アレルギー作用等

5000mg  
を有し、しかも、中枢抑制作用等の副作用が少ないことから、種々のアレルギー性疾患や気管支喘息等の治療剤として極めて有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>5</sup>  
A61K 31/445

識別記号 庁内整理番号  
ADA  
AEM

FI

技術表示箇所

(31)優先権主張番号 特願平4-273506  
(32)優先日 平4(1992)9月18日  
(33)優先権主張国 日本(JP)

(31)優先権主張番号 特願平4-321467  
(32)優先日 平4(1992)11月6日  
(33)優先権主張国 日本(JP)

(72)発明者 西野 博幸  
福井県勝山市荒土町松田23-14

(72)発明者 竹下 真  
福井県勝山市立川町1丁目3-14